

Aus der Strahlenabteilung des Städtischen Auguste-Viktoria-
Krankenhauses, Berlin-Schöneberg

Dirig. Arzt: Professor Dr. med. Walter F r o m m h o l d

Zur diagnostischen Bedeutung des sogenannten
"kalten Knotens" im Szintigramm der Schilddrüse

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Peters, Sigurd

aus Großbeeren Kreis Teltow

1969
—

Aus der Strahlenabteilung des Städtischen Auguste-Viktoria-
Krankenhauses, Berlin-Schöneberg

Dirig. Arzt: Professor Dr. med. Walter F r o m m h o l d

Zur diagnostischen Bedeutung des sogenannten
"kalten Knotens" im Szintigramm der Schilddrüse

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Peters, Sigurd

aus Großbeeren Kreis Teltow

Dekan: Prof. Dr. med. Hans Heinz N a u m a n n

Referent: Prof. Dr. med. Walter F r o m m h o l d

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Peter F r e y s c h m i d t



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 26.4.1969

I. EINLEITUNG	S. 3
a) Geschichtlicher Rückblick	S. 3
b) Aufgabenstellung	S. 4
II. NUKLEARMEDIZINISCHE METHODEN DER SCHILDDRÜSEN-DIAGNOSTIK	S. 5
a) Radiojodtest - Funktionsdiagnostik	S. 5
b) Szintigraphie - Lokalisationsdiagnostik	S. 6
c) Quecksilber-Szintigraphie	S. 8
III. DIE BEDEUTUNG DES KALTEN KNOTENS FÜR DIE DIAGNOSE EINES SCHILDDRÜSENMALIGNOMES	S. 9
a) Speicherung von J-131 in malignen Knoten der Schilddrüse	S. 9
b) Zur präoperativen Diagnose des Schilddrüsenmalignomes	S. 11
c) Entstehung eines Malignomes aus benignen Knoten	S. 13
d) Zur Bedeutung des Solitärknotens	S. 14
e) Über das Durchschnittsalter der Schilddrüsenkrebskranken	S. 16
IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	S. 16
a) Krankengut	S. 16
b) Schwierigkeiten und Probleme der Auswertung	S. 19
c) Untersuchungsmethoden	S. 20
1. Die Szintigraphie mit J-131	S. 20
2. Die Szintigraphie mit 203-HgCl ₂	S. 22
d) Ergebnisse	S. 27
1. Allgemeine Angaben	S. 27
2. Histologische Befunde	S. 29
3. Kommentierung der Diagnosen	S. 33
V. FOLGERUNGEN AUS DEN UNTERSUCHUNGEN	S. 41
VI. THERAPIE	S. 43
VII. ZUSAMMENFASSUNG	S. 44
LITERATURVERZEICHNIS	S. 46



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550807_0011

I. EINLEITUNG

a) Geschichtlicher Rückblick

Die Frühdiagnose von Schilddrusentumoren bereitet große Schwierigkeiten. Wegen der eng damit verbundenen Prognose ist sie von entscheidender Bedeutung.

Durch die Szintigraphie - die zeichnerische Darstellung eines Organes mit Hilfe von strahlenden Isotopen - konnte hier ein bedeutender Fortschritt gemacht werden. Bevor durch eine Darstellung der Schilddrüse etwas über ihre Veränderungen, insbesondere über Knotenbildungen als Zeichen eines möglicherweise bösartigen Tumors, ausgesagt werden konnte, versuchte man, durch Inspektion, Palpation und Probeexcision zu einer Diagnose zu gelangen oder eine mögliche Malignität auszuschließen.

Diese Untersuchungen allein brachten jedoch keine ausreichenden Erfolge. Man operierte deshalb früher vielfach jede Schilddrüse mit einem Knoten; das wiederum führte zu einer hohen Morbidität und Mortalität (COLE u.Ma., 1945).

Bereits im Jahre 1940 wurden von HAMILTON, SOLEY und EICHHORN radioautographische Studien am Schilddrüsengewebe durchgeführt. Sie stellten dabei fest, daß dieses Gewebe in Abhängigkeit von seiner Struktur Radiojod in unterschiedlicher Quantität aufnimmt, und erkannten, daß Carcinome Jod wesentlich schwächer speichern als die normale Schilddrüse. Mit diesen Untersuchungen war ein großer Schritt vorwärts in der Früherkennung maligner Prozesse gelungen, und in der Folgezeit befaßten sich viele Autoren mit diesen bedeutenden Aussagen.

1949 wurden von DOBYNS und seinen Mitarbeitern die Begriffe kalter, warmer und heißer Knoten geprägt. Ein Gebiet ohne oder mit verminderter Radiojodspeicherung im Schilddrüsenszintigramm wird als kalter Knoten bezeichnet. Ein warmer Knoten kennzeichnet ein Gebiet

gleicher und ein heißer Knoten ein Gebiet stärkerer Konzentration des strahlenden Isotopes J-131 gegenüber dem umgebenden normalen Schilddrüsengewebe.

Mit der Feststellung eines kalten Knotens ist noch nichts über seine histologische Struktur ausgesagt. Er kann das Zeichen einer malignen Entartung sein, aber auch Adenome, Cysten und Verkalkungen können im Szintigramm als kalte Bezirke erscheinen.

b) Aufgabenstellung

Aus dem Obengesagten wird das große Interesse, das dem kalten Knoten im Schilddrüsenzintigramm entgegengebracht wird, verständlich; denn er ist oft der einzige Hinweis auf ein Malignom der Schilddrüse. Der Prozentsatz der Malignität des Knotens schwankt nun aber in den Literaturangaben zwischen 8 und 58 %, wie auch später auszuführen sein wird.

Für den Arzt ist interessant, wie groß die Gefahr der Bösartigkeit eines kalten Knotens ist und wie weit die Auswertung des Szintigramms sein therapeutisches Handeln bestimmen muß. Bei einer so großen Streuung des Prozentsatzes ist es schwer, zu einem endgültigen Urteil zu kommen.

Weiterhin sind die Voraussetzungen festzustellen, unter denen die Werte bei anderen Untersuchern gefunden wurden. Nach Szintigrammen, die im Städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhaus Berlin - AVK - aufgezeichnet wurden, soll an einem größeren Krankengut auf die Schwierigkeiten der Auswertung und Nachuntersuchung hingewiesen werden. Die Ergebnisse sollen erläutert werden. Dann können auch die großen Unterschiede in den Malignitätsraten der einzelnen Autoren untersucht und geklärt werden.

Da, wie gesagt, der kalte Knoten keine exakte Diagnosenstellung ermöglicht, wurden zur Vervollständigung, gestützt auf die Untersuchungen von WOLF und FISCHER (1964), SODEE u.Ma. (1965), Szintigramme mit Quecksilberisotopen

aufgezeichnet mit dem Versuch, auf diese Weise ein Malignom auszuschließen.

II. NUKLEARMEDIZINISCHE METHODEN DER SCHILDDRÜSENDIAGNOSTIK

a) Radiojodtest - Funktionsdiagnostik

Bei allen Patienten, die im AVK untersucht worden sind, wurde ein Radiojodtest in der üblichen Weise als Dreiphasenstudium (HORST, 1960) durchgeführt. Dazu verabreicht man J-131 als Natriumjod in wässriger Lösung. Die Spurensubstanz wird bei nüchternem Magen nach etwa einer halben Stunde vollständig resorbiert, so daß eine intravenöse Gabe nicht notwendig ist (KUHN, 1965). Das Isotop J-131 wird wegen seiner günstigen Halbwertszeit von 8,0 Tagen für diese Untersuchung benutzt (VETTER, VEALL, 1960). Zudem nimmt Jod in der Hormonbereitung der Schilddrüse einen einzigartigen Platz ein; hier ermöglicht die Isotopentechnik eine Lokalisationsdiagnostik, wie sie in keinem anderen Organ gegeben ist (OBERDISSE, 1962). Für die normale Schilddrüsendiagnostik genügen 20 - 50 nCi als Tracerdosis. Höhere Dosen werden nur ausnahmsweise zur Darstellung von jodspeichernden Metastasen einer malignen Struma (zum Beispiel in Knochen) benötigt (KUHN, 1965).

Irgendwelche nachteiligen Effekte auf die Schilddrüse, wie Funktionsstörungen oder die Entwicklung eines Carcinomes, sind nach diagnostischen Radiojoddosen bisher nicht bekanntgeworden (VETTER, VEALL, 1960). 2, 4, 24 und 48 Stunden nach der Gabe des Tracers wird die Speicherung des Isotopes in der Schilddrüse mit einem Szintillationszähler gemessen.

Heute verwendet man im Gegensatz zur früheren Praxis Szintillationszähler als Strahlenrezeptoren. Sie haben gegenüber dem GEIGER-MÜLLER-Rohr unter vergleichbaren geometrischen Bedingungen eine wesentlich höhere Ansprechwahrscheinlichkeit für die Gammastrahlung und

ermöglichen daher eine wesentliche Verminderung der J-131-Testdosis (HORST, 1960). Beim üblichen Szintillationszähler befindet sich in einem lichtdichten Aluminiumzylinder ein durch Thallium aktiviertes Natriumjodidkristall. Beim Auftreffen von Gammastrahlen werden im Kristall Lichtblitze - Szintillationen - erzeugt, deren Zahl von der Menge der Gammaquanten abhängt. Eine besonders empfindliche Photozelle, ein sogenannter Photomultiplier, wandelt die schwachen Lichtblitze in elektrische Impulse um (BEIER, DORNER, 1958). Eine Bleiabschirmung des Zählerkristalls, ein Kollimator, macht es möglich, auf einen wählbaren Raumwinkel einzublenden und so im wesentlichen nur die in einem kleinen zylinder- bzw. kegelstumpfförmigen Gewebsvolumen vorhandene Aktivität zu registrieren. Bei Verwendung mehrkanaliger fokussierter Spezialkollimatoren mit großen Kristallen kann die Testdosis noch weiter reduziert werden (HORST, 1960), so daß schließlich nur etwa 5 - 50 nCi benötigt werden.

Die einzelnen Messungen ergeben einen Überblick über die Funktion der Schilddrüse und die Geschwindigkeit des Jodeinbaues. Aus diesen Werten, zu denen außerdem die Auswertung des an Bluteiweiß gebundenen Jodes gehört, ergibt sich die Diagnose der Stoffwechselleistung der Schilddrüse, so daß eine Feststellung von Euthyreose, Hypothyreose, Hyperthyreose möglich ist.

b) Die Szintigraphie - Lokalisationsdiagnostik

24 Stunden nach der oralen Jodgabe wird ein Szintigramm aufgezeichnet. Zu diesem Zeitpunkt befindet sich der größte Teil des Jodes in der Schilddrüse; es wird dort elektiv gespeichert. Mit Hilfe des Szintigrammes gelingt es, die Aktivitätsverteilung der Schilddrüse zeichnerisch festzuhalten. Man gewinnt anatomische und funktionelle Angaben, die für die Diagnostik besonders von Knoten und aberrierendem Schilddrüsenparenchym von ausschlaggebender Bedeutung sind. Lage und Größe sind so ablesbar.

Für die Aufzeichnung des Szintigrammes wird ein mit einem Szintillationszähler versehenes Gerät - Szintiscanner - in einer horizontalen Ebene mit konstanter Geschwindigkeit automatisch über das Untersuchungsfeld bewegt. Der Patient befindet sich auf einer Liege. Der Szintiscanner tastet Zeile für Zeile die Halsregion ab, wobei Zeilenabstand und Geschwindigkeit vorgewählt werden können. Eine elektromagnetische Schreibvorrichtung druckt mit einem synchron und maßstabgerecht bewegten Schreibkopf eine der gemessenen Impulsrate proportionale Anzahl von Strichmarken auf das Papier, die, bezogen auf die Streckeneinheit, ein Maß für die vorhandene Aktivität ergeben und einen semiquantitativen Vergleich der Aktivitätsdichte verschiedener Schilddrüsenbezirke gestatten (HORST, 1960).

Hierbei besteht jedoch die Möglichkeit der Einstrahlung von Gammaquanten, deren Entstehungsort außerhalb des im Raumwinkel der Kollimatoröffnung befindlichen Volumenanteils liegt. Streustrahlung, extrathyreoidale J-131-Aktivitäten der Halsweichteile machen sich störend bemerkbar. Diese sogenannte Untergrundaktivität kann den diagnostisch wichtigen Kontrast der intrathyreoidalen Aktivitätsunterschiede weitgehend verdecken. Daher wird während des gesamten Meßvorganges kontinuierlich eine individuell wählbare, dem Mittelwert der Untergrundaktivität entsprechende Impulszahl von der vom Zähler gelieferten Bruttoimpulsrate subtrahiert (background cutoff). Die untergrundfreie Nettoimpulsrate wird anschließend durch eine ihr linear proportionale Druckzeichendichte wiedergegeben, so daß auch kleine Impulsunterschiede im Szintigramm deutlich erkennbar sind (HORST, 1960). Mit Hilfe eines Lichtvisieres, das am Kollimator angebracht ist, können Palpationsbefunde des Halses auf das Papier übertragen werden. Diese Aufzeichnung wird vor der Messung durchgeführt; dabei werden auch die anatomischen Orientierungspunkte, wie Schildknorpel, Claviculae und Jugulum, eingetragen, um später eine bessere Übersicht und Koordination der Befunde zu ermöglichen. Die Szintigraphie dauert je nach Größe des Organes

20 - 30 Minuten.

Die normale Schilddrüse zeigt dabei je nach Lage und Größe des Isthmus Schmetterlings- oder U-Form und weist eine gleichmäßige Aktivitätsverteilung auf. Kalte Knoten hingegen stellen sich als ein Gebiet stark verminderter oder fehlender Aktivität dar.

c) Die Quecksilberszintigraphie

1960 beschrieben McAFEE und WAGNER erstmals eine Methode zur szintigraphischen Darstellung der Nieren unter Verwendung des Quecksilberisotopes Hg-203 , das intravenös injiziert wurde. Die Aufzeichnung erfolgte nach einer Stunde. WOLF und FISCHER konnten 1964 nachweisen, daß sich HgCl_2 (mit Hg-197 etikettiertes Chlorid) in malignen Tumoren anreichern kann und deren szintigraphische Darstellung ermöglicht. Sie konnten so unter anderem Hirntumoren, maligne Strumen, Lymphknoten bei Lymphogranulomatose nachweisen. SODEE u.Ma. stellten 1965 ebenfalls fest, daß sich dieses Isotop in carcinomatösen Geweben des gesamten Körpers finden läßt. 1965 konnte DOERING bei kalten Schilddrüsenadenomen mit Hilfe von 197-HgCl_2 bei einer Dosis von 500 - 1000 nCi vier Carcinomfälle nachweisen. Damit scheint ein zusätzlicher Weg zur Diagnostik der kalten Knoten gewiesen zu sein.

Gestützt auf die erwähnten Untersuchungen von WOLF und FISCHER (1964), wurde hier die Szintigraphie mit 203-HgCl_2 durchgeführt. Hg-203 hat eine physikalische Halbwertszeit von 47 Tagen. Das macht eine bequeme Lagerung und Handhabung möglich. Nachteilig ist jedoch, daß die Untersuchung mit einer recht hohen Strahlenbelastung besonders der Niere und Leber verbunden ist. CROLL, BRADY und BRODSKY (1964) gaben bei derartigen Untersuchungen an der Niere für jedes Organ bei einem Gewicht von 150 g und einer effektiven Halbwertszeit von 35 Tagen eine Strahlenbelastung von 35 rad

an. Um die Strahlenbelastung herabzusetzen, empfehlen ZUM WINKEL und SCHEER (1961) bei der Niere die Applikation von ^{203}Hg -Salyrgan, welches eine kürzere Verweildauer zeigt. Beim Salyrgan ist schon nach 10 - 15 Minuten ein Aktivitätsabfall feststellbar, während beim Neohydrin (Hg -Diuretikum) noch nach 30 Minuten ein Anstieg zu verzeichnen ist. ZUM WINKEL und SCHEER (1961), DEGRESZ u.Ma. (nach WASCHER u.Ma., 1965) versuchten, die Elimination des Neohydrins durch BAL (Dimercaprol, Komplexbildner für zum Beispiel Quecksilber) zu beschleunigen, stellten jedoch keine wesentlich raschere Aktivitätsabnahme fest.

In letzter Zeit sprechen sich viele Autoren für die Szintigraphie mit Hg -197 aus, das eine physikalische Halbwertszeit von nur 2,7 Tagen hat. Dementsprechend gaben CROLL u.Ma. (1964) die Strahlenbelastung über der Niere nur mit 3,6 rad an.

III. DIE BEDEUTUNG DES KALTEN KNOTENS FÜR DIE DIAGNOSE EINES SCHILDDRÜSENMALIGNOMES

Das Interesse aller Autoren, die über Knoten der Schilddrüse berichten, konzentriert sich letztlich auf die malignen Knoten, da durch diese die Therapie bestimmt wird. Ist ein Tumor der Schilddrüse bösartig, so ist eine Operation zu empfehlen, bevor eine Metastasierung die Prognose infaust werden läßt.

Anschließend sollen einige Fragen zu Problemen diskutiert werden, die in diesem Zusammenhang wichtig erscheinen:

a) Speicherung von J -131 in malignen Knoten der Schilddrüse

Nach den bisherigen Ausführungen scheint festzustehen, daß Carcinome der Schilddrüse im Szintigramm als kalte Knoten auftreten. Inwieweit auch hierbei Unterschiede bestehen, sollen die folgenden Darstellungen belegen.

Die Radiojodaufnahme eines Tumors wird im wesentlichen von drei Faktoren bestimmt (EMRICH, 1964), nämlich

1. von seiner Histologie,
2. von seiner Funktion,
3. von der Menge des noch vorhandenen Schilddrüsengewebes.

Zu diesen Ergebnissen kamen auch noch weitere Autoren; vielfach wurden Angaben über das Gewebe differenziert. Zwischen der Konzentration des Isotopes und den Geweben mit reichlich Kolloid scheint eine Verbindung zu bestehen (FITZGERALD u.Ma., 1950), sonst ist Krebsgewebe 50 - 60mal weniger aufnahmefreudig für Jod als die normale Schilddrüse. Nach ATTIE (1960) kann andererseits das follikuläre Carcinom möglicherweise von hoher Jodavidität sein, zumindest aber oftmals funktionstüchtig erscheinen. Bei dem überwiegend papillären Typ des papillären Adenocarcinomes, bei den soliden und HÜRTHLE-Zell-Typen, den malignen Adenomen sowie allen anaplastischen Adenocarcinomen ist die Jodaufnahme gering (BLACK u.Ma., 1953).

DOERING (1958) erkannte ebenso wie FRANKE und BÖRNER (1961), daß malignes Schilddrüsengewebe mit zunehmender Entdifferenzierung progressiv die Fähigkeit zur Jodspeicherung verliert. In keinem Falle erreichen nach RAWSON u.Ma. (1949) maligne Tumoren eine so starke Speicherung von J-131 wie normales Schilddrüsengewebe. Die stärkste Speicherung ist noch beim Adenocarcinom nachweisbar. Die quantitative Jodaufnahme geht danach parallel dem Grad der histologischen Differenzierung. KONIG und FREY (1962) unterscheiden organoide - speichernde - Tumoren und undifferenzierte - nicht speichernde - Tumoren. Das Jodspeicherungsvermögen ist aber insgesamt gering. Andere Veröffentlichungen untersuchen in diesem Zusammenhang den Grad der Malignität. SILLIPHANT u.Ma. (1964) gaben folgende Zahlen an:

91 % der undifferenzierten Carcinome und
35 % der gut differenzierten Carcinome metastasierten.

Danach besteht für die undifferenzierten Carcinome, die auch, wie oben angegeben, praktisch kein Jod speichern, die ungünstigste Prognose.

b) Zur präoperativen Diagnose des Schilddrüsenmalignomes

Vor der allgemeinen Einführung der Szintigraphie konnte man nur aus der Anamnese, aus Palpationsbefunden und geäußerten Beschwerden schließen, ob ein bösartiger Knoten vorliegt. Seit den Arbeiten von DOBYNS u.Ma. (1949) beschränkte man sich in der Krebsdiagnostik mehr auf die Auswertung der sogenannten kalten Knoten.

Von vielen Autoren wurden auch hierbei noch zusätzliche Möglichkeiten und Beobachtungen mitgeteilt.

Die Szintigraphie, die heute den wichtigsten Teil der präoperativen Diagnostik von Schilddrüsentumoren umfaßt, erlaubt natürlich keine sichere Diagnosenstellung. Die Suche nach zusätzlichen Möglichkeiten erscheint daher notwendig.

Ein sehr düsteres Bild gewinnt man manchmal aus den Literaturangaben, die zeigen, daß die Früherkennung dieses Krebses aus unterschiedlichen Gründen doch sehr schwierig ist.

Bei präoperativer klinischer Diagnose einer Struma maligna sind 70 - 80 % der Fälle bereits inoperabel (HORST u.Ma., 1959). 40 - 60 % aller operierten Schilddrüsenneoplasmen werden erst bei Strumektomien ohne vorherigen klinischen Verdacht auf Malignität mehr oder weniger zufällig entdeckt. Bei MEADOWS (1961) wurde bei keinem der 14 operierten Carcinome vorher die Diagnose gestellt. Auch nach FRANKE und BORNER (1965) wird ein großer Teil, nahezu die Hälfte der malignen Strumen, als klinisch gutartig operiert. Mehr als

zwei Drittel aller malignen Strumen können nicht mehr radikal operiert werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt KLEIN (1960). Bei mehr als der Hälfte der Kranken wird das Leiden erst im inoperablen Zustand erkannt.

Demgegenüber gibt CRILE (1949) an, daß in nur drei Fällen unter 98 Carcinomen die Diagnose vorher nicht gestellt wurde. ERNST stellt 1962 bei 15 seiner 22 Patienten schon klinisch die Verdachtsdiagnose eines Carcinomes.

Es ist wahrscheinlich auch oft eine Frage der Aufklärung und Überwachung der Patienten, ob diese erst in einem desolaten Zustand zum Arzt gehen oder aber, wenn sie Veränderungen feststellen, von sich aus frühzeitig eine Untersuchung durchführen lassen. Deshalb werden zu dieser Frage auch praktische Hinweise auf die möglichen Veränderungen, die ein Vorzeichen für ein Tumorwachstum sein können, gegeben. Bei 18 % der operierten Patienten sahen DOBYNS u.Ma. (1949) ein Carcinom in einem Solitärknoten und halten daher den einzelnen Knoten für besonders malignitätsverdächtig. Die ersten Beschwerden der Patienten bestehen in einer Schocksensation, die sie häufig aus dem Schlaf aufschrecken läßt. Durch Erschlaffung der Muskulatur im Schlaf drückt die Masse des Tumors auf Larynx und Trachea. Über Atembeschwerden, Stridor sowie Schluckbeschwerden wird seltener geklagt (COLE u.Ma., 1945). Aus dem Szintigramm selbst sind Hinweise auf infiltrierendes oder malignes Wachstum im ausgefranzten Rand der Aufzeichnung zu erkennen (ROSSBERG und GREBE, 1965, PABST, 1960). Bei malignen Geschwülsten wird das Gewebe in der Umgebung des Tastbefundes mit zunehmender Größenzunahme unter Verlust der Jodaufnahmefähigkeit destruiert, sie stehen damit im Gegensatz beispielsweise zu den Cysten (THIE-MANN, 1966). Die Schwierigkeit der frühen Erkennung liegt an dem oft sehr langsamen Wachstum des Carcinomes. TILL (1965) unterscheidet im Hinblick auf die Diagnostik vier Gruppen:

1. klinisch auffälliges Wachstum - oft anaplastisches Carcinom,
2. klinisch verdächtiges Carcinom, durch solitäres symptomloses Anschwellen oder kürzlichen Wechsel in einer bestehenden Struma,
3. Carcinom, das unerwartet erst nach der Operation durch den Pathologen festgestellt wird,
4. Carcinom mit Fernmetastasen.

Die klassischen Zeichen des Schilddrüsencarcinomes, wie Härte, Irregularität der Drüse, Fixation oder Paralyse der Stimmbänder, treten erst sehr spät auf und sind auch bei benignen Knoten zu finden - Thyreoiditis - (ATTIE, 1960). Auch schnelles Wachstum, Heiserkeit, Fixation und Metastasierung sind Spätsymptome (HORST u.Ma., 1959).

Eine weitere diagnostische Möglichkeit geben SCHLEUSENER u.Ma. (1965) mit der cytologischen Auswertung von Zellmaterial, das durch Punktion des Tumors gewonnen werden kann, an. THIEMANN (1966) beurteilt nach Radiojoduntersuchungen die unterschiedliche Aktivitätsbelegung der Knoten, ihren Randkontrast und mißt die Serumaktivität, um daraus ein Ergebnis für die Erkennung maligner Knoten zu erhalten.

c) Entstehung eines Malignomes aus benignen Knoten

Weitgehende therapeutische Konsequenzen ergeben sich aus der Frage, ob sich ein Knoten der Schilddrüse sofort maligne entwickelt, oder ob sich auch aus einem gutartigen Adenom oder aus einer Struma eine Malignität entwickeln kann. Nach COLE u.Ma. (1945) bilden sich 37 % aller Carcinome in retalen Adenomen; in anderen Adenomen ist diese Entwicklung weniger häufig. Die Herkunft des Carcinomes ist durch sein schrankenloses Wachstum oft schwer zu erkennen. 1949 erweitern COLE u.Ma. (1949) diese Angaben und stellten bei Patienten, die schließlich an einer Struma maligna operiert wurden, das Vorliegen eines Kropfes über einen Zeitraum von mehr als sechs Jahren fest. Sie folgerten, daß ein Carcinom möglicher-

weise einige Zeit auch ohne signifikantes Wachstum bestehen kann.

CRILE jr. u.Ma. (1948) zitieren A. GRAHAM, der 1928 die Ansicht vertrat, daß nichtpapilläre Tumoren, die er als maligne Adenome ansprach, aus gutartigen Adenomen stammen. Andererseits haben papilläre Carcinome keine ausgesprochene Tendenz, sich in bestehenden Strumen zu entwickeln. Undifferenzierte Carcinome und Sarkome beginnen häufig in großen Strumen, die von den Patienten bereits viele Jahre vor der Entwicklung eines malignen Tumors bemerkt worden sind (CRILE jr., 1950). Die Entstehung eines Schilddrüsen-carcinomes aus einem benignen Tumor ist meist eine klinische Vorstellung; die pathologische Demonstration des aktuellen Überganges ist nicht in jedem Fall einfach und annehmbar (MEISSNER und McMANUS, 1950). Der Focus der Malignität ist oft nur bei sehr genauer Untersuchung, zum Beispiel durch Serienschnitte, zu finden (WARD, 1949). Ein Krebs, der gemeinsam mit gutartigen Adenomen in der Schilddrüse auftritt, braucht auch nicht immer die maligne Weiterentwicklung zu sein (DESAIVE, 1957).

d) Zur Bedeutung des Solitärknotens

Hierbei ist zu beachten, ob klinisch palpatorisch, operativ histologisch, szintigraphisch oder kombiniert differenziert wurde. Die zitierten Autoren sind überwiegend der Meinung, daß Solitärknoten eine höhere Carcinomrate erreichen als Strumen mit mehreren Knoten (COLE u.Ma., 1949; CRILE, 1950; PERLMUTTER u.Ma., 1954; DESAIVE, 1957; sowie HORST u.Ma., 1960).

Andere belegten diese Behauptung durch Zahlenangaben. Nach den Szintigrammen läßt sich ein Überwiegen der Solitärknoten mit 61 % nachweisen (BÖRNER u.Ma., 1965). Die Prozentangaben differieren in weiten Grenzen. Bei Solitärknoten

finden CRILE u.Ma. (1949) eine Malignitätsquote von 24,5 % gegenüber multinodulären Strumen mit nur 3,4 % Malignität. Auch BALL u.Ma. (1964) erkennen bei Einzelknoten nach der Operation in 19,3 % der Fälle ein Struma maligna. Bei diffusen oder multiplen jodinaktiven Bezirken im Szintigramm können sie diese nur in 3,4 % der Fälle nachweisen. Ähnliche Ergebnisse gibt GOLDMANN (1949) an, indem er bei 15,6 % der Solitärknoten und nur bei 4,2 % der multiplen Knoten eine maligne Entartung beschreibt.

Nach dem Palpationsbefund beträgt die Zahl der uninodösen Knoten bei malignen Strumen 67 %, die Zahl der multinodösen 25 %, und 8 % ergeben einen uncharakteristischen Tastbefund (HORST u.Ma., 1959). Von 14 Ca-Fällen sind bei JOHNSON u.Ma. (1955) nur 4 klinisch multinodulär (= 28,5 %). Einen größeren Unterschied sieht THIEMANN (1966). Von 67 Fällen mit malignen Knoten der Schilddrüse handelt es sich in 58 Fällen (= 86,5 %) um uninodöse und in 8 Fällen (= 11,9 %) um multinodöse Strumen.

Aber auch abweichende Ergebnisse, insbesondere Schwierigkeiten und Fehler bei der Auswertung der Solitärknoten, sollen nicht außer acht gelassen werden.

Knoten, die einen Durchmesser von weniger als 2 cm haben, werden nicht als kalte Knoten diagnostiziert (THIEMANN, 1966). Bei 156 klinisch solitären Knoten erweisen sich bei GROESBECK (1959) nach der Operation 51 als multiple Knoten. Das entspricht einem Fehlerwert von 32,7 %. Weitergehend halten BEAHR u.Ma. (1951) Solitärknoten histologisch für sehr ungewöhnlich und behaupten, daß hier oft widersprechende Meinungen zwischen dem untersuchenden Arzt und dem Chirurgen bestehen. Aus dem gleichen Grunde sehen auch BÖRNER u.Ma. (1965) in dieser Unterscheidung ein Problem. Schließlich stellt ZUKSCHWERDT (1963) praktisch keine Unterschiede fest.

Die palpatorische Diagnose eines Solitärknotens spielte bereits vor der Einführung der Szintigraphie eine Rolle, weil

dieses Merkmal nach den Untersuchungen schon damals statistisch eine größere Malignitätswahrscheinlichkeit erwarten ließ.

e) Über das Durchschnittsalter des Schilddrüsenkrebskranken

Auch hier differieren die Angaben sehr stark. Eine tabellarische Zusammenstellung soll dies erläutern:

Autoren	Lebensalter
BEAHRs u.Ma. (1951)	45,5 Jahre
COLE u.Ma. (1945)	42,0 Jahre
COLE et al. (1949)	48,0 Jahre
CRILE (1950)	31,5 Jahre
DESAIVE (1957)	56,7 Jahre
SILLIPHANT u.Ma. (1964)	58,0 - 60,0 Jahre
SEKYI (1964)	60,0 - 70,0 Jahre

CATTELL u.Ma. (1953) haben bei 67 Ca-Fällen 5 unter 20 Jahre, 5 zwischen 20 und 30 Jahre und 48 unter 45 Jahre. CRILE (1949) stellt einen Schilddrüsentumor bei Kindern häufiger fest als bei 70jährigen Frauen. Allgemein gültige Angaben über ein Durchschnittsalter lassen sich nur schwer machen.

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

a) Krankengut

Auf der Isotopenabteilung der Strahlenabteilung des Auguste-Viktoria-Krankenhauses (AVK) in Berlin-Schöneberg wurden seit November 1956 bis Dezember 1965 5442 Schilddrüsenszintigramme aufgezeichnet. In 350 Fällen wurde ein kalter Knoten

festgestellt. Das entspricht 6,43 % der Gesamtzahl.
(ERNST und STEPHAN fanden 1962 bei ihren 1000 Szintigrammen zu 7,5 % kalte Knoten).

Nur in 68 dieser 350 Fälle war ein histologischer oder röntgenologischer Befund des Schilddrüsenknotens schnell zu erhalten, da diese Operationen und Sektionen im AVK durchgeführt worden sind.

Unter diesen 68 Fällen befanden sich 25 der insgesamt 26 gefundenen Fälle mit malignen Knoten.

Um die Schicksale der restlichen 282 Patienten zu klären, deren Hausärzte im Arztbrief auf die Gefahren kalter Knoten hingewiesen wurden, mußten Krankheitsverläufe festgestellt, Verbleib und weitere Behandlung der Patienten sowie die Therapie erfragt werden, um eine Klärung der Natur des kalten Knotens herbeiführen zu können. 92 Hausärzte wurden angeschrieben, um katamnestisch die Weiterentwicklung bei 146 Patienten festzustellen. Von 31 Ärzten war keine Antwort zu erhalten, so daß über 55 Patienten auf diesem Wege nichts zu erfahren war. Durch die Anfragen erhielt man in 28 Fällen histologisch gesicherte Diagnosen. Die Hausärzte wurden jeweils auch nach dem Jetztzustand der Patienten sowie über den Verlauf der Beschwerden vom Zeitpunkt der Szintigraphie an (regressiv, stationär, progredient) befragt. Die restlichen Patienten, über die auf dem beschriebenen Wege nichts zu erfahren war, wurden zumeist schriftlich befragt beziehungsweise zu einer Nachuntersuchung ins AVK bestellt. Hierauf antwortete nur ein kleiner Teil. Einige der ehemaligen Patienten waren unbekannt verzogen oder inzwischen verstorben. Soweit Antworten eingingen, ergaben diese zumeist nicht die Möglichkeit einer Diagnose, so daß einige Patienten nachuntersucht werden mußten.

Hierbei wurde zum Teil die bereits erwähnte Quecksilberszintigraphie angewandt.

Nach diesen Untersuchungen und nach Auswertung der Arztbriefe, bei denen eine Nachuntersuchung, nach mindestens einem halben Jahr durchgeführt, einen stationären Zustand oder eine Rückbildung des Knotens und der Beschwerden erbrachte, konnte bei 44 Patienten klinisch ohne Operation der Zustand der Benignität ohne Wachstum angenommen werden.

Schließlich wurden noch weitere zehn Berliner Krankenhäuser aufgesucht und 36 histologische Befunde nach Schilddrüsenoperationen gefunden. Demnach ergibt sich folgendes Bild:

Histologisch gesicherte Diagnosen "kalter Knoten" der Schilddrüse

68 Befunde nach Operationen und Sektionen des AVK

28 Befunde nach den Arztbriefen

36 Befunde nach Operationen usw.
anderer Berliner Krankenhäuser

132 Befunde insgesamt
=====

Unter den 132 Diagnosen sind 8 Fälle mit einer Verkalkung des Knotens. Diese Diagnose wurde auf Grund von Röntgenaufnahmen mit späterer klinischer Nachkontrolle gestellt. 6 Fälle können nicht für die weitere Auswertung herangezogen werden, da sie keinen oder nur einen unsicheren Hinweis auf die Natur des kalten Knotens enthalten. In einem Fall gibt das Sektionsprotokoll ein Lebercarcinom mit vielen Metastasen an.

Dann wird bei einer anderen Patientin von einem histologisch starken Verdacht auf ein Carcinom gesprochen; eine definitive Klärung war also nicht möglich.

Nach Abzug der 6 Fälle verbleiben 126 histologisch gesicherte Diagnosen. Dazu kommen noch die 44 nachuntersuchten bzw. nachverfolgten Fälle, bei denen nach dem Verlauf eine Malignität mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen ist.

Bei weiteren 33 Patienten wurden während der laufenden Untersuchung, dem Radiojodtest, nach Feststellung eines kalten Knotens oder im Rahmen der Nachuntersuchung Quecksilberszintigramme gefertigt.

b) Schwierigkeiten und Probleme der Auswertung

Vorstehend wurde ausgeführt, daß von 350 in Betracht kommenden Patienten trotz intensiver Nachforschungen nur 126 Diagnosen zu erhalten waren. Das entspricht einem Prozentsatz von 36. Dieser Anteil erscheint niedrig; deshalb seien dazu einige Bemerkungen erlaubt.

Patienten, die auf einer Strahlenabteilung einen Radiojodtest durchführen lassen, kommen zu einem großen Teil wegen irgendwelcher vermuteten Stoffwechselstörungen, die durch den Test entweder ausgeschlossen oder aber bestätigt werden, so daß der nachbehandelnde Arzt ein genaues Bild der Stoffwechsellage der Schilddrüse vor sich hat und danach seine Therapie richten kann. Oftmals werden erst hierbei als Nebebefund Knoten festgestellt, die dem Patienten zwar bereits aufgefallen waren, aber oft keine weitere Störung oder Belästigung darstellten. Meist hat er sich mit dem Vorhandensein des Knotens schon abgefunden, zumal es sich größtenteils um ältere Menschen handelt.

Stellt sich nun dabei heraus, daß es sich noch um einen kalten Knoten handelt und ist so eine Indikation zur Operation gegeben, so ist es wiederum schwierig, den Patienten von der Notwendigkeit einer Operation zu überzeugen. Eher schon erwarten Patienten mit starken Beschwerden, die als EnggefühL, Schluckbeschwerden, Schmerzen und Luftmangel angegeben werden, eine Besserung ihres Zustandes durch einen chirurgischen Eingriff. Auch wenn eine plötzliche Zustandsänderung des Knotens, wie Schmerzhaftigkeit, schnelles Wachstum, Änderung der Konsistenz, eintritt,

wird aus der Einsicht in eine mögliche Bösartigkeit der Knotenbildung der Operation zugestimmt. Alle diese Faktoren sowie persönliche Umstände der Patienten, wie Wohnungswechsel, Wechsel des Arztes, verhindern eine gute Nachkontrolle bzw. eine nachträgliche Auswertung zu einem hohen Prozentsatz. Sie erklären aber auch durch die unterschiedliche Bezugswahl oder Methodik die differanten Zahlenangaben über die Häufigkeit maligner Prozesse bei anderen Autoren.

c) Untersuchungsmethoden

1. Die Szintigraphie mit J-131

24 Stunden nach der oralen Gabe von 20 - 50 nCi J-131 wurde das Szintigramm aufgezeichnet. Zu diesem Zeitpunkt sind die Möglichkeiten der Schilddrüsendarstellung optimal. Form, Lage, Größe können jetzt gut abgebildet werden.

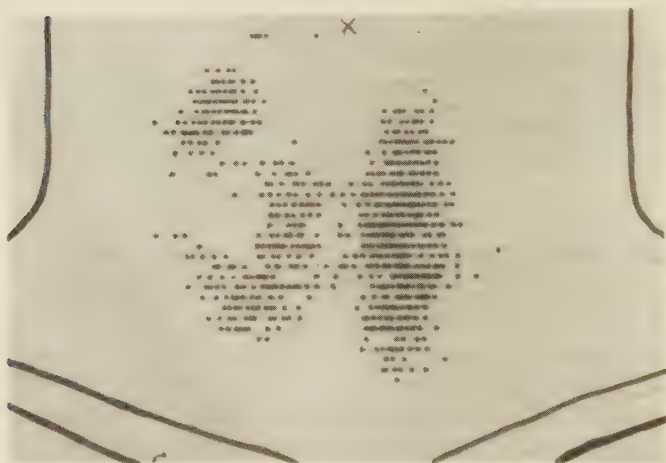


Abb. 1

Die Abbildung 1 zeigt das Szintigramm der Patientin M. G., 60 Jahre alt. Der Tastbefund ergab einen pflaumengroßen Knoten im rechten Schilddrüsenlappen. Im Szintigramm stellte sich der Knoten als kalter Bezirk dar. Der histologische Befund nach der Operation ergab: Struma colloides nodosa makrofollikularis, partim cystica mit partieller hämorrhagischer Infarcierung.



Abb. 2

Bei dem palpatorisch hühnereigroßen prallelastischen Knoten im rechten Schilddrüsenlappen der 48jährigen Patientin V.D. (Abbildung 2), der im Szintigramm keine Speicherung zeigte, handelte es sich histologisch um ein kleinfollikuläres Adenom. Der Tumor hatte durch sein expansives Wachstum das normale Gewebe weitgehend verdrängt. Dadurch ist auch die normale schmetterlingsförmige Gestalt der Schilddrüse nicht mehr erkennbar.

2. Die Szintigraphie mit $^{203}\text{HgCl}_2$

Bei 33 Patienten wurde eine Quecksilber-Szintigraphie durchgeführt, um aus einer Anreicherung des Isotopes im kalten Knoten einen präoperativen Hinweis auf ein etwaiges Malignom zu haben. Um die optimale Zeit der Aufzeichnung zu bestimmen, und zum Beweis der Erfolgsmöglichkeit dieses Verfahrens wurde erst einmal ein Szintigramm der linken Axilla einer Patientin mit einem bekannten Rezidiv eines Sarkomes gefertigt (Abbildung 3a und 3b).

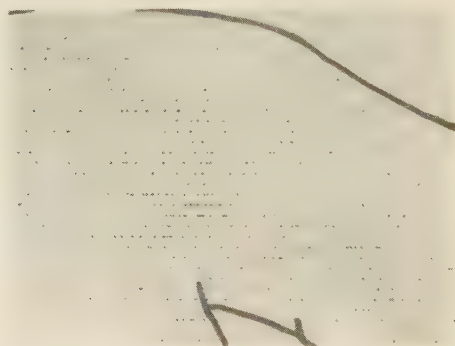
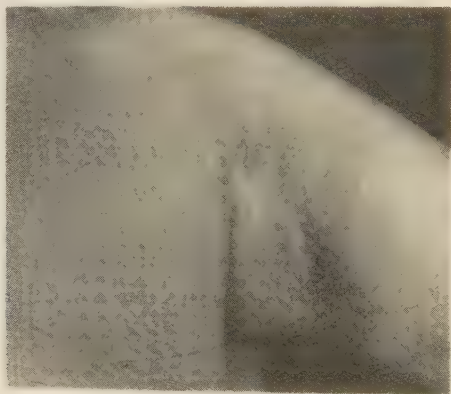


Abb. 3a und 3b

Die Abbildung 3a der 78jährigen E.S. zeigt die linke Axilla mit deutlicher Schwellung. Palpatorisch ist ein harter Tumor abgrenzbar. Die Abbildung 3b zeigt das zwei Stunden nach der intravenösen Gabe von 200 nCi strahlendem HgCl_2 erstellte Szintigramm. Im Bereich der Axilla ist eine deutliche Aktivitätszunahme erkennbar, die dem Tastbefund des Tumors entspricht.

Bei den 33 untersuchten Patienten ließ sich eine vermehrte Speicherung im kalten Knoten der Schilddrüse nicht nachweisen.

In 24 Fällen wurde das Szintigramm direkt nach dem Radiojodtest aufgezeichnet, in 9 Fällen im Rahmen einer späteren Nachuntersuchung. 3 dieser Patienten sind inzwischen operiert worden. In 2 Fällen handelte es sich bei den kalten Knoten, die auch im Quecksilberszintigramm "kalt" blieben, um Adenome, mikro- und makrofollikulär. Die 3. Patientin hatte eine sklerosierende Thyreoiditis (RIEDEL'sche Struma).

Es empfiehlt sich nicht, aus dieser kleinen Zahl von Untersuchungen den Schluß zu ziehen, daß die Malignitätsrate wohl doch nicht so hoch ist, wie meist angegeben. Die Zahl der Fälle ist dazu zu gering. Es ist andererseits möglich, daß zum Nachweis einer Anreicherung in einem so kleinen Knoten eine größere Dosis gegeben werden müßte, wie dies auch u.a. DOERING (1964) vorgeschlagen und durchgeführt hat.

In den Arbeiten, die zur Zeit der Untersuchungen vorlagen, wurde hauptsächlich die Szintigraphie mit dem Isotop Hg^{203} beschrieben. Deshalb und weil nur dieses eine Vorratshaltung ermöglicht, führten wir auch unsere Untersuchungen mit dem Isotop durch. Die Dosis wurde, um die Strahlenbelastung gering zu halten,

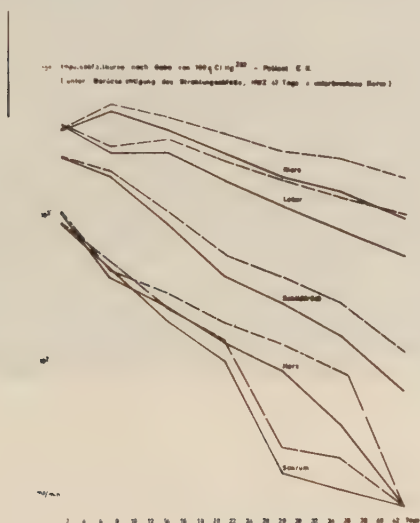
auf 100 - 200 nCi reduziert.

Bei 9 Patienten wurde das Szintigramm bei einer Nachuntersuchung gefertigt. Den restlichen 24 Patienten wurde die Tracerdosis am dritten Tage nach erfolgtem Radiojodtest, und zwar unmittelbar nach der üblichen Blutabnahme zur Feststellung des Hormonjodspiegels im Blut, intravenös gespritzt. Der Vorteil liegt hierbei darin, daß dem Patienten eine zweite Injektion erspart wird, da die Kanüle nach der Blutentnahme liegenbleiben kann. Zu diesem Zeitpunkt befindet sich zwar noch strahlendes Jod im Körper, doch ist eine Interferenz beider Isotopen auf dem Szintigramm nicht zu erwarten, da für die Diagnostik eine Anreicherung von Quecksilber im kalten Knoten als Hinweis auf ein Malignom erreicht werden soll; in einem Gebiet also, das im Jodszintigramm leer erscheint. Außerdem strahlen beide Isotope in verschiedenen Wellenbereichen. Auf dem benutzten Gerät des AVK (Magnascanner, Picker) ist eine Einstellung der Ansprechbarkeit auf verschiedene Wellenbereiche möglich. Deshalb war auch auf keinem der Szintigramme eine störende Nebenaktivität durch das Jod festzustellen.

Nach Vorversuchen wurde die Aufzeichnung zwei Stunden nach der Injektion begonnen. Nebenreaktionen nach Applikation der Spurendosis wurden nicht beobachtet.

Bei den Nachuntersuchungen wurde deutlich, daß ein sehr langsames Absinken der Aktivität im Körper zu verzeichnen ist. 6 Patienten wurden, um den Abfall zu kontrollieren, deshalb nach der Applikation von $^{203}\text{-HgCl}_2$ bis zu 6 Wochen lang laufend nachuntersucht. Es wurden bei ihnen mit dem Szintillationszähler Impulsmessungen über der linken Niere, der Leber,

dem Herzen, der Schilddrüse und dem Sakrum vorgenommen. Als Beispiel für den sehr langsamen Aktivitätsabfall sei hier die Impulsabfallkurve des Patienten E.K. erwähnt (s. Kurve). Ähnliche Kurven ließen sich auch von den anderen fünf Patienten fertigen.



Um einen Überblick über die Elimination des Quecksilbers aus dem Organismus zu erhalten, wurde bei Aufzeichnung der zweiten (unterbrochenen) Kurve der natürliche Strahlungsabfall berücksichtigt; denn bei der physikalischen Halbwertszeit des Hg-203 von 47 Tagen sind zu diesem Zeitpunkt nur noch 50 % der ursprünglichen Strahlung vorhanden. Nach 7 Tagen würde die Strahlung bei einer gleichbleibenden Masse 90 % des Ausgangswertes betragen. Wird nach Ablauf von 7 Tagen über der Schilddrüse ein Wert von 1800 Imp/min abgelesen, so entspricht dies 90 % der Ausgangsmenge; 100 % entsprechen demnach 2000 Impulsen. Dieser Wert wurde eingetragen.

Ein plastischeres Bild des sehr langsamen Aktivitätsabfalles bietet das Nierenszintigramm, das 5 Wochen nach der Gabe von 100 nCi $^{203}\text{HgCl}_2$ bei einer Patientin aufgezeichnet wurde:

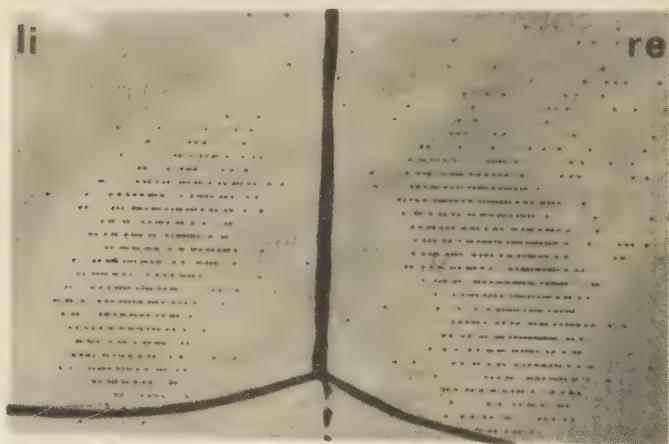


Abb. 4

Die Abbildung 4 zeigt ein Nierenszintigramm der 27jährigen G.S. Diagnose des kalten Knotens: makrofollikuläres Adenom der Schilddrüse.

Ähnlich gute Nierenszintigramme waren auch von den übrigen Untersuchten zu erhalten.

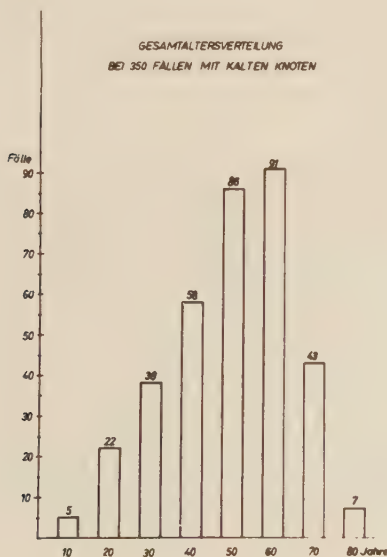
Diese Feststellungen gaben die Veranlassung, von einer Fortsetzung abzusehen, da die Strahlenbelastung als zu hoch erachtet wurde. Die biologische Halbwertszeit des HgCl_2 mit dem Isotop Hg-203 liegt nach CROLL u.Ma. (1964) bei 140 Tagen. In unseren Kurven konnte graphisch eine Halbwertszeit von 69 Tagen über der Niere festgestellt werden. Es erscheint deshalb an-gebracht, diese Untersuchungen mit dem bereits erwähnten Isotop Hg-197 durchzuführen, das eine physikalische

Halbwertszeit von 2,7 Tagen hat und sich nach CROLL u.Ma. ebenfalls für die Szintigraphie eignet. Leider besteht hierbei der Nachteil, daß durch die kurze Halbwertszeit eine Vorratshaltung des Isotopes unmöglich ist. Eine Lagerung ist jedoch wegen der relativen Seltenheit der kalten Knoten auch bei einer größeren Patientenzahl unumgänglich. Ein verzögerter Transport würde beim Hg-197 aber schon einen erheblichen Strahlungsabfall und damit einen großen materiellen Verlust bedingen. So wird diese Methode in großem Maßstabe erst von Interesse sein können, wenn es sich technisch ermöglichen läßt, dieses Isotop schnell in der gewünschten Menge zu erhalten.

d) Ergebnisse

1. Allgemeine Angaben

350 Szintigramme mit kalten Knoten der Schilddrüse waren auszuwerten. Bei 37,5 % der Untersuchten handelte es sich um weibliche Personen. Es war zu erwarten, daß deren Anteil sehr hoch liegen würde, da Frauen wesentlich mehr zu Schilddrüsenerkrankungen neigen als Männer.



Wie aus der Darstellung der Gesamtaltersverteilung (Abbildung 5) hervorgeht, nimmt die Anzahl der kalten Knoten bis zum sechzigsten Lebensjahr zu. Danach sinkt die Zahl ab. Das ist wohl zum Teil durch die zahlenmäßige Abnahme des Patientengutes dieser höheren Altersgruppen bedingt. Das häufige Auftreten des kalten Knotens vom 4. bis zum 6. Jahrzehnt unterstützt die Ansicht, daß in einem Teil der Fälle hierbei degenerative Vorgänge eine Rolle spielen (OBERDISSE, 1962).

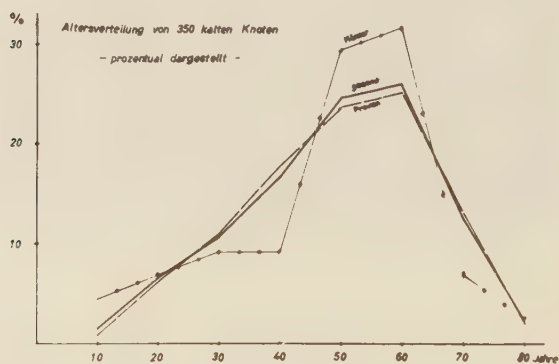


Abb. 6

Wie sich die Verteilung der Knoten auf Alter und Geschlecht prozentual aufgliedert, erläutert die Abbildung 6. Bei den männlichen Patienten zeigt sich eine Kumulation bei den Altersgruppen von 50 und 60 Jahren, während die Kurve bei den Frauen ein relativ kontinuierliches Anwachsen bis zum Maximum im sechsten Lebensjahrzehnt aufweist.

Der kalte Knoten besteht aus hormonell inaktivem Schilddrüsengewebe. Es wäre deshalb wichtig, auch die Stoffwechsellage der Patienten festzustellen.

Dabei ergibt sich das folgende Bild:

Euthyreose	240 Patienten = 68,6 %
Hyperthyreose	26 Patienten = 7,4 %
Hypothyreose	12 Patienten = 3,4 %
kompens. Hyperplasie	45 Patienten = 12,9 %
ohne Angabe	27 Patienten = 7,7 %

Summe: 350 Patienten
=====

Bei 28 Patienten war schon vor dem Radiojodtest eine Strumaresektion vorgenommen worden. Davon waren im Zustand der

Euthyreose	20 Fälle
Hyperthyreose	3 Fälle
Hypothyreose	0 Fälle
kompens. Hyperplasie	4 Fälle
ohne Angabe	1 Fall

Ein großer Einfluß auf das Stoffwechselgeschehen scheint dem kalten Knoten im Normalfalle nicht zuzukommen, man kann schon eher bei dem destruierenden Wachstum eines Carcinomes eine Veränderung der Stoffwechsellaage durch den Untergang von stoffwechselaktivem Gewebe erwarten.

2. Histologische Befunde

Von 126 Patienten konnte nach Operationen und Sektionen eine Diagnose der kalten Knoten erhalten werden. Nachstehend sollen die Ergebnisse tabellarisch aufgeführt werden. Aus dieser Zusammenstellung ist zu ersehen, daß sich hinter der Bezeichnung "kalter Knoten" eine Vielzahl von histologisch differenten Geweben verbergen kann. Hierbei fallen zwei Diagnosen aus der Reihe, und zwar das Epithelkörperadenom sowie die Hypoknotentuberkulose, die beide durch ihre unmittelbare

DIAGNOSENVERTEILUNG DER 126 KALTEN KNOTEN

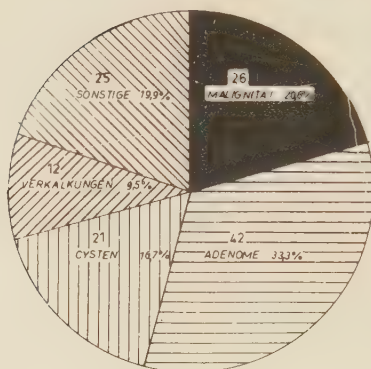


Abb. 7

Diagnose	Anzahl der Fälle	%
Adenome	42	33,3
Carcinome	13	20,6
Struma maligna	1	
Metastasen anderer Carcinome	4	
Sarkome	3	
Cysten	21	16,7
Verkalkungen	12	9,5
Struma colloides nodosa	13	10,3
Thyreoiditis	3	2,4
Struma aberrata	2	1,6
degenerative Veränderungen	2	1,6
BASEDOW-Struma	2	1,6
RIEDEL'sche Struma	1	0,8
Epithelkörperadenom	1	0,8
Lymphknoten-Tbc.	1	0,8

Nachbarschaft zur Schilddrüse sowohl palpatorisch als auch szintigraphisch als Schilddrüsenknoten diagnostiziert worden. Ein Drittel der angegebenen Fälle sind gutartige Adenome und etwa ein Fünftel zeigt histologisch Bösartigkeit. Das heißt also, daß der Anteil der malignen Geschwülste recht erheblich ist.

Es wurde bereits zuvor erwähnt, daß weitere 44 Patienten klinisch nachkontrolliert wurden, zum Teil zusätzlich mit einem Quecksilberszintigramm, so daß mit Be-

rectigung gesagt werden kann, daß diese Patienten zum Zeitpunkt der Szintigraphie gutartige Knoten hatten. Zählt man diese 44 Fälle zu den 126 hinzu, so erhält man 170 geklärte Diagnosen, worunter sich 26 Malignome befinden. Die Malignitätsrate würde sich so von 20,6 % auf 15,3 % verringern. Auch dieser Wert ist noch relativ hoch; denn es wird dadurch ersichtlich, daß nahezu jeder sechste Patient mit einem kalten Knoten ein Malignom zu erwarten hat. Zum Vergleich seien außerdem die Angaben der in dieser Arbeit zitierten Autoren gebracht:

Autor*	veröffentlicht	Zahl der Fälle	davon maligne
DOBYNS u.Ma.	1949		18 %
PERLMUTTER u.Ma.	1954	40	32 %
JOHNSON, BEIERWALTES	1955	32	31 %
PERLMUTTER, SLATER	1956	76	30,6 %
GREEN	1957	109	20 %
GROESBECK	1959	94	14,5 %
HORST u.Ma.	1959	176	37 %
HORST u.Ma.	1960	154	26 %
ATTIE	1960		24 %
MEADOWS	1961	24	58 %
ERNST, STEPHAN	1962	50	44 %
ZUKSCHWERDT, BAY	1963	219	21 %
FARSCHIDPUR	1964	71	35 %
SEKYI	1964	112	22,3 %
BÖRNER, LAUTSCH u.Ma.	1965	52	31 %
GIBBS u.Ma.	1965	15	40 %
SCHLEUSENER u.Ma.	1965	61	8,2 %
FREYSCHMIDT u.Ma.	1967	253	9,9 %
Eigene Feststellungen	1968	170	15,3 %
Eigene, histologisch	1968	126	20,6 %

*) Malignitätsraten der kalten Knoten
nach Literaturangaben

Diese Ergebnisse zeigen Prozentangaben zwischen 8,2 % bei SCHLEUSENER u.Ma. und 58 % bei MEADOWS. Wenn bei MEADOWS eine derart hohe Prozentzahl erscheint, so ist sie durch die geringe Zahl der Untersuchten zu erklären; denn er gab nur 24 Fälle an. Weiterhin handelte es sich dabei auch nur um Solitärknoten. Bei den cytologischen Untersuchungen, die von SCHLEUSENER u.Ma. durchgeführt worden sind, ergab sich der niedrigste Prozentsatz.

Ein Fall, der nach Probepunktion cytologisch als Blutungscyste angesprochen wurde, wurde hier nach einigen Monaten wegen diffuser lokaler Metastasierung eines Carcinomes operiert. Die Gefahr einer Fehlpunktion der relativ großen Schilddrüse ist also möglich.

Der Untersuchungswert, der der Malignitätsrate der kalten Knoten am nächsten kommt, ist wohl bei den Autoren zu suchen, die eine größere Anzahl von Fällen ihren Angaben zugrundelegen. Er wird also zwischen 20 % und 30 % anzunehmen sein. Bei den eigenen Ergebnissen wurden mit 20,6 % einmal nur die histologisch erfaßten Fälle, zum anderen mit 15,3 % diese mit den klinisch nachkontrollierten Patienten angegeben. Mit der Aussage, daß beim Vorhandensein eines kalten Knotens zu 20 - 30 % die Wahrscheinlichkeit eines zu erwartenden Carcinomes gegeben ist, wäre dem behandelnden Arzt gewiß schon ein wichtiger Hinweis vermittelt worden.

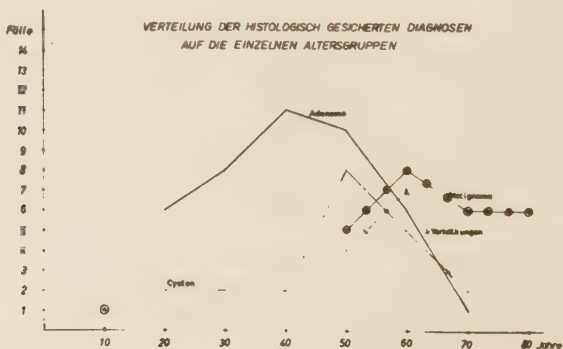


Abb. 8

In der Abbildung 8 wird die Zahl der einzelnen Diagnosen in Bezug auf die Altersgruppen dargestellt. Hier zeigt sich eine recht unterschiedliche Verteilung. Während Patienten mit einem Adenom dieses häufig in jüngeren Jahren haben, zeigt sich bei den malignen Geschwülsten eine Kumulation um das sechste Lebensjahrzehnt. Das Durchschnittsalter der Krebskranken kann mit 68,7 Jahren errechnet werden. Es wäre jedoch ein Fehlschluß, anzunehmen, daß in früheren Lebensjahren hierbei kein Krebs auftreten kann. Unter den aufgeführten Fällen befindet sich auch ein 19jähriger Mann, der mit Schluckbeschwerden zur Untersuchung kam. Bei diesem stellte man später in einem Solitärknoten ein Carcinom fest.

Verkalkte Knoten zeigen sich fast nur im höheren Lebensalter; denn sie stellen oft im Zusammenhang mit Cysten degenerative Veränderungen des Alters dar (OBERDISSE, 1962). So finden sich in dieser Zusammenstellung auch einige verkalkte Cysten, woraus die oft enge Verwandtschaft beider erklärbar ist.

3. Kommentierung der Diagnosen

Zu den einzelnen Diagnosen ist zur Erläuterung noch folgendes auszuführen:

aa) Adenome

Bei 42 der 126 Patienten, die diagnostisch ausgewertet worden sind, wurden Schilddrüsenadenome festgestellt. Damit stellen die gutartigen Adenome mit einem Drittel die größte Gruppe dar. Teilweise wurden sie noch histologisch differenziert, wie die Zusammenstellung zeigt:

Adenome (ohne weitere Beschreibung)	17
makrofollikuläre Adenome	5
mikrofollikuläre Adenome	5
follikuläre Adenome	1
trabekuläre Adenome	2
tubuläre bis trabekuläre Adenome	1
lipofollikuläre kolloidarme Adenome	1
kolloidhaltige Adenome	3
embryonale Adenome	1
fetale Adenome	1
HÜRTHLE-Zellen, fetale Adenome	1
Struma adenomatosa	2
gestielte Adenome	1
verkalkte Adenome	1
insgesamt:	42
=====	

Außerdem befindet sich in dieser Gruppe ein Epithelkörperadenom, das wegen seiner engen Nachbarschaft zur Schilddrüse sowohl palpatorisch als auch nach dem Szintigramm als zu dieser gehörig angesehen wurde. In 37 Fällen handelte es sich um solitäre Knoten, bei den übrigen zum Teil um eine Struma adenomatosa, teilweise fehlen genauere Angaben.

Die Dauer der Beschwerden wurde mit einigen Wochen bis zu zehn Jahren angegeben. In der Hauptsache machten sich die Schwellung und das zunehmende Wachstum der Knoten störend bemerkbar. Über die Jodavidität der Adenome schreibt HORST (1960), daß die fetalen trabekulären und tubulären Adenome in der Regel kein Jod aufnehmen, während die Funktionsleistung von den mikro- zu den makrofollikulären Adenomen zunimmt. Nach THIEMANN (1966) nehmen 19 % der Adenome kein Jod auf, 35 % aller Adenome hatten eine Aktivitätsbelegung von 50 % und mehr. HÜRTHLE-Zelladenome und die Mehrzahl der trabekulären Adenome nehmen kein Radiojod auf.

bb) Maligne Knoten

In der beigelegten Tabelle sind die 26 Patienten aufgeführt, bei denen nach einer Operation oder durch eine Sektion histologisch die Malignität des oder der kalten Knoten nachgewiesen wurde. Es wurden dabei die aus der Anamnese und Untersuchung gewonnenen Befunde und Erhebungen vermerkt. In 20 Fällen wurde von der Strahlenabteilung im Brief an den Hausarzt der Verdacht auf ein Malignom geäußert. Histologisch gliedern sich die 26 Diagnosen folgendermaßen auf:

Carcinome	19 Fälle
Metastasen	4 Fälle
Sarkome	3 Fälle

Bei den Metastasen handelte es sich um Tochtergeschwülste eines Oesophaguscarcinomes und von Bronchialcarcinomen.

Bei den untersuchten Fällen zeigte sich ein Überwiegen der Solitärknoten; diese wurden bei 20 Patienten der 22 primären Schilddrüsenmalignome gesehen. Die mehrknotigen Strumen traten zumeist bei den Metastasen (in 4 Fällen) auf. Es ist schwer, aus der Dauer der angegebenen Beschwerden auf die Diagnose zu schließen. Zwar traten bei den meisten Patienten die Beschwerden innerhalb des letzten Jahres auf (die gleichen Angaben erhält man auch bei Patienten mit Adenomen), eine Patientin hatte aber schon 20 Jahre lang Beschwerden. Bei den Klagen über leichte Erregbarkeit, die diese Patientin vorbringt, wird man wohl eher geneigt sein, auf eine Überfunktion der Schilddrüse zu schließen, für die aber die weiteren Hinweise fehlen.

Name	Alter	Geschlecht	Beschwerden	Dauer der Beschwerden	Stoffwechsel-seilage	Knoten	Klinische Diagnose	Histologie
E.B.	30 J.	♂	Schluckbeschwerden	3 Jahre	Euth.	groß, solitär	verdächtig auf Malignom	Carcinome, neben Adenomen
E.H.	50 J.	♂	schlapp, milde	5 Jahre	Euth.	groß, solitär	nach Palpation Neoplasma	Carcinome und Adenome
E.F.	75 J.	♂	leicht erregbar	20 Jahre	Euth.	solitär	Struma maligna	Metastel-Carcinome
L.v.	58 J.	♂	Knoten	6 Wochen	Euth.	groß, solitär	Verdacht auf Carcinom	Struma maligna, Carcinom
K.H.	85 J.	♂	schnellwachsend, Kugel	6 Wochen	Euth.	solitär	Metastase	Tumor-Metastasen
H.J.	77 J.	♂	Schluckbeschwerden	4 Wochen	Euth.	solitär	als Ca. anzusprechen	Schilddrüsen-Carcinome
L.K.	19 J.	♂	Schluckbeschwerden	4 Wochen	Euth.	solitär	Blutungsstelle, Carcinom?	Carcinome
E.K.	68 J.	♂	(3 x Rezidiv, Carcinom)	seit Jahren	Euth.	3 Knoten	carcinomöser Aspekt	Carcinome
M.K.	80 J.	♂	Harde, Größe	7 Wochen	Euth.	solitär		Carcinome
E.K.	60 J.	♂	Schwellung des Halses	7 Wochen	Euth.	multinodulär		Metastasen, Bronchial-Ca.
L.L.	87 J.	♂	Schwellung, Schmerz	4 Wochen	Hyper	solitär	Struma maligna	Schilddrüsen-Carcinome
E.L.	79 J.	♂	Schluckbeschwerden	4 Monate	Euth.	2 Knoten	Schilddrüsen-Carcinome	Metastasen, Leukoplakia-Ca.
A.W.	37 J.	♂	schnelles Wachstum	1/2 Jahr	Euth.	3 Knoten	tumorverdächtig	Adeno-Carcinome
L.S.	68 J.	♂	Schluckbeschwerden	4 Wochen	Euth.	1 Knoten	malignomverdächtig	Carcinome, großkugelig
G.P.	58 J.	♂	schnelles Wachstum	einige Mon.	Euth.	1 Knoten	Verdacht, maligne	Carcinome
A.S.	81 J.	♂			Euth.	2 Knoten	klinisch Carcinom	Schilddrüsen-Carcinome
E.S.	79 J.	♂	laufende Vergrößerung	1/2 Jahr	Hypo	3 Knoten	carcinomverdächtig	Carcinome, Nierentuberkulose
A.V.	68 J.	♂		5 Jahre	Euth.	1 Knoten	Krebsart einseitiges Adenom	Carcinome
L.W.	62 J.	♂	Stridor	7 Wochen	Hypo	1 Knoten	Lymphome	Sarkome, destruktiver Tumor
O.W.	66 J.	♂	Gewichtsunabnahme		Hypo	1 Knoten	kein Anhalt für Ca-verdacht	Schilddrüsen-Carcinome
E.v.J.	72 J.	♂			Euth.	3 Knoten	nach Palpation maligne	Metastasen, Bronchial-Ca.
E.v.J.	82 J.	♂			Hypo	2 Knoten	Struma maligna? Metastase?	Metastasen, Bronchial-Ca.
M.J.	74 J.	♂	Schwellung des Halses		Euth.	1 Knoten	Konsistenz carcinomverd.	Metastasen, Bronchial-Ca.
A.J.	67 J.	♂			Euth.	1 Knoten		abstrakt maligne Carcinom

Tabelle der Kneiskrankheiten

Andererseits spricht bei Angaben über schnelles Wachstum und Härte des Knotens vieles dafür, den Verdacht auf Malignität auszusprechen. Leider jedoch werden auch diese Beschwerden häufig von Patienten mit Adenomen oder Cysten ähnlich angegeben. 17 Patienten befanden sich im Zustand der Euthyreose, eine Patientin hatte eine Hyperthyreose, schließlich wurde in 4 Fällen eine Hypothyreose festgestellt. In einem Fall wurde histologisch die Diagnose krebserkranktes Adenom gestellt. Diese Feststellung verdient insofern Beachtung, als damit angezeigt wird, daß die Änderung eines gutartigen in einen bösartigen Knoten möglich ist.

Zur Übersicht seien zwei Szintigramme angefügt:

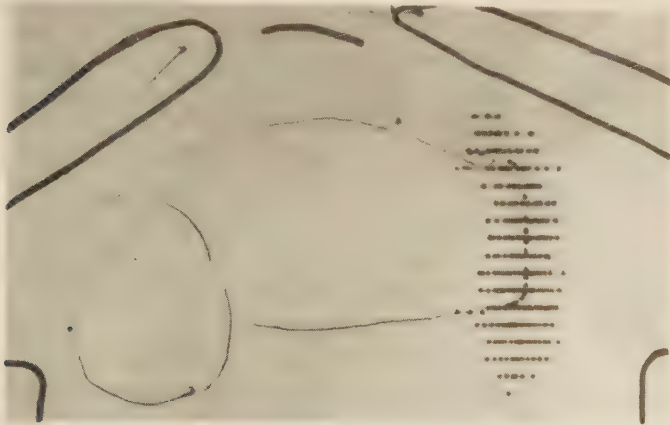


Abb. 2

Bei der 87jährigen Patientin J.L. ergab die histologische Untersuchung des mandarinengroßen Tumors ein anaplastisches Schilddrüsenkarzinom.



Abb. 10

Die 60jährige Patientin E.K. bemerkte seit drei Jahren eine zunehmende Schwellung des Halses. Palpatorisch ließen sich drei Knoten differenzieren. Diagnose: Bronchialcarcinom mit Metastasen in die Schilddrüse.

Auch wenn die Beschwerden bei gutartigem und malignem Wachstum häufig ähnlich sind, rechtfertigen dennoch Angaben wie schnelles Wachstum, Schluckbeschwerden, Gewichtsabnahme, besonders aber die plötzliche Änderung oder das plötzliche Auftreten von Beschwerden, hierbei den dringenden Verdacht auf einen destruierenden Prozeß zu äußern. Signifikante Unterschiede in der Geschlechtsverteilung ließen sich nicht belegen. 22 Frauen weisen maligne Knoten auf. Das sind 20,2 % der 109 Frauen mit histologischen Befunden, während die 4 männlichen Patienten dieser Gruppe 23,5 % der 17 Männer darstellen, von denen eine Histologie vorlag.

Das Durchschnittsalter beträgt bei den Männern 54,5 Jahre, bei den Frauen 71,4 Jahre.

Von Patienten mit einem Malignom ist, da sie stets Beschwerden bekommen werden, in den meisten Fällen durch Operation oder Sektion eine Diagnose zu erhalten. So ist es möglich, daß sich unter den 180 Patienten, von denen nichts zu erfahren war, nur sehr wenige oder keine Krebskranken befinden.

cc) Cysten

Bei dieser Gruppe konnte die Diagnose in vielen Fällen im Arztbrief nach dem Tastbefund des Knotens (prall, elastisch, abgrenzbar) als klinische Diagnose angegeben werden.

Im einzelnen gliedern sich diese 21 Fälle histologisch wie folgt auf:

Kolloidcysten	4
Struma colloides nodosa partim cystica	1
cystisch umgewandelte Schilddrüse	1
parenchymatöse Struma mit Cyste	1
Strumacysten	2
Pseudocysten	1
verkalkte Cysten	2
multicystisch verkalkt	1
Cysten ohne weitere Beschreibung	7
extrathyreoidale Halscysten	1
	21
	====

Die letztgenannte Halscyste imponierte nach dem Palpationsbefund als Teil der Schilddrüse.

Nach HORST (1960) stellen sich die kalten Knoten weitaus am häufigsten als große Cysten in makrofollikulären Adenomen dar, die mit einer jodfreien Kolloidmasse und häufig mit Blutresten gefüllt und von einem flachen Epithel ausgekleidet sind. Er beschreibt aber auch Fälle, bei denen in den Randgebieten maligne Veränderungen nachgewiesen wurden. THIEMANN (1966) zitiert WEGELIN (1926), wonach die echten Cysten der Schilddrüse relativ selten seien, häufiger handele es sich um Pseudocysten, die aus degenerativ veränderten und hämorrhagisch infarzierten Adenomknoten entstehen. Bei 72 % seiner Fälle fand er kein Radiojod in den Cysten. Die restlichen, bei denen eine gewisse Aktivität nachzuweisen war, waren entweder so klein, daß durch Überlagerung geometrische Unschärfen der Seiten eine Aktivität anzeigten, oder es konnte angenommen werden, daß noch ein Rest von funktionstüchtigem Gewebe der Cyste unterlegt war. Die Cysten fallen häufig durch ihr expansives Wachstum bei Verdrängung von funktionstüchtigem Gewebe auf.

dd) Verkalkungen

Die 12 Diagnosen in dieser Gruppe wurden zum Teil nach Röntgenaufnahmen angegeben. Ein Teil der operativ gewonnenen Diagnosen zeigte neben der Verkalkung cystische Elemente; diese Fälle wurden bereits bei den Cysten erläutert.

OBERDISSE (1963) beschreibt den Verlauf der Verkalkung wie folgt: "Aus einem warmen Knoten kann durch Verlust seiner Funktion ein kalter Knoten entstehen. Seine Aktivität ist durch Blutung ins Gewebe mit Cystenbildung und durch degenerative Prozesse erloschen; Die Kalzifizierung folgt der Hämorrhagie. Danach kann es sich hierbei auch um den Endzustand eines ausgebrannten Adenomes handeln."

TAYLOR (1953) unterstützt diese Auffassung, indem er angibt, daß die Verkalkung vermutlich einer Blutung folgt. Bei der Auswertung blieben die Verkalkungen auf Patienten höherer Altersgruppen beschränkt. Das läßt auf eine Entstehung auf degenerativer Basis schließen.

ee) Entzündliche kalte Knoten

In zwei Fällen handelte es sich um eine Thyreoiditis lymphomatosa (HASHIMOTO), in einem Fall um eine Thyreoiditis fibrosa (RIEDEL), in einem weiteren Falle wurde die Diagnose als abgelaufene Thyreoiditis angegeben. Schon BÜRNER u.Ma. (1965) weisen auf die große Häufigkeit kalter Knoten bei der Thyreoiditis hin. HORST u.Ma. (1960) führen aus, daß herdförmige entzündliche Veränderungen bei genügender Größe im Szintigramm als inaktive Bezirke imponieren. Bei einer Nachkontrolle einige Monate nach dem Abklingen des Prozesses sei die Aktivitätsverteilung wieder gleichmäßig. THIEMANN (1966) gibt an, daß sowohl die Thyreoiditis HASHIMOTO als auch die Thyreoiditis RIEDEL wegen ihrer derben, teilweise unverschieblichen Knoten verdächtig auf Malignität erscheinen. Entzündliche Veränderungen in Randzonen maligner Prozesse als Folge einer Autoimmunisation durch freiwerdende Eiweißkörper in nekrotischen Bezirken der Neoplasma sind ebenfalls möglich (FREYSCHMIDT u.Ma., 1957).

V. FOLGERUNGEN AUS DEN UNTERSUCHUNGEN

Kalte Knoten stellen einen präoperativen Hinweis auf ein mögliches malignes Wachstum des Tumors dar. Insbesondere soll sich dieser Verdacht noch verstärken, wenn einige zusätzliche Feststellungen getroffen werden können. Bei Solitärknoten ist der Prozentsatz der Malignität um das 2 - 4fache höher als bei

multinodulären Strumen, auch wenn man die Schwierigkeiten der Feststellung von Solitärknoten in Betracht zieht. Neoplasmen der Schilddrüse treten häufiger bei euthyreoter Stoffwechsellage auf, sie sind selten bei einer Hyperthyreose. Die Altersverteilung maligner Strumen läßt ein deutliches Ansteigen der Morbidität nach dem vierzigsten Lebensjahr erkennen (FREYSCHMIDT u.Ma., 1967). Daraus jedoch den Schluß zu ziehen, daß vorher ein Carcinom nicht auftritt, wäre falsch, da sich in dieser relativ kleinen Zahl von Beobachtungsfällen ein Carcinom bereits bei einem 19jährigen fand. Große Unterschiede in der Geschlechtsverteilung, wie sie von anderen Autoren beschrieben worden sind (COLE, 1945; BEAHR, 1951; CATTELL, 1953; SOKAL, 1954; MILLER, 1955, FREYSCHMIDT, 1967) konnten hier nicht bestätigt werden. Alle diese ergänzenden Angaben, zu denen auch die Art der Beschwerden kommt, sollen als zusätzliche diagnostische Hinweise dienen, sie sollen aber nicht besagen, daß beim Fehlen derartiger Anzeichen auf die Nichtexistenz eines Carcinomes zu schließen ist. Das Heimtückische des Schilddrüsenkarzinomes liegt ja darin, daß wegen des scheinbaren Wohlbefindens viele Patienten zu spät zum Arzt kommen, oder aber darin, daß bei diesen trügerischen, eine Vielzahl von Ausdeutungen zulassenden Anzeichen, die Therapie versäumt wird.

Drei Dinge, zusammen ausgewertet und in ihrem Ergebnis abgewogen, sind als Wegweiser zur Erkennung des Schilddrüsenneoplasmas zu nennen:

1. Die Beschwerden

Plötzliches oder verstärktes Wachstum, Schluckbeschwerden sowie Gewichtsabnahme werden von den Patienten am häufigsten geklagt,

2. Der Tastbefund

Während sich Cysten oft als gut abgrenzbar weich oder prall elastisch erweisen, sind die Malignome

meist nicht so leicht zu beschreiben. Ihre Konsistenz ist meist sehr derb, die Oberfläche ist oft mit der Haut verwachsen, eine Abgrenzung gegenüber dem anderen Schilddrüsengewebe ist schwierig,

3. Der kalte Knoten

Während bei den Beschwerden und bei dem Tastbefund die Möglichkeit gleicher Befunde auch bei Cysten und Adenomen (auch heißen) gegeben ist, muß beim Auftreten von kalten Knoten im Schilddrüsenszintigramm von einem dringenden Verdacht auf ein Malignom gesprochen werden.

Wenn bei den hier nachgeprüften Fällen in 15,3 % ein Neoplasma vorlag, so erhellt daraus, daß jeder sechste Patient ein Malignom hatte. Im gleichen Bereich liegen auch die Angaben vieler der zitierten Autoren. Die therapeutische Konsequenz dieser Feststellungen muß die Operation sein, und zwar umso mehr, als die diskutierte Möglichkeit der malignen Entartung von Adenomen oder Strumen in Erwägung gezogen werden muß.

VI. THERAPIE

Während vor der Einführung der Radiojoddiagnostik zum Beispiel COLE u.Ma. (1945) sowie HINTON u.Ma. (1945) die Operation für alle nichttoxischen Knotenstrumen vorschlugen, wurde diese Indikation nach der Einführung der Szintigraphie im wesentlichen auf die kalten Knoten beschränkt. MILLER (1955) warnt aber schon vor leichtfertiger Entfernung aller Knoten, da die Gefahr der Morbidität und Mortalität früher ist als die Gefahr eines Carcinomes. ATTIE (1960) führt bei allen Patienten mit warmen und kalten Knoten die Lobektomie durch. ZUKSCHWERDT (1963) hält bei intraoperativer histologischer Untersuchung, die keinen Anhalt für manifeste Malignom

nität ergibt, die Enukleation für erlaubt. Nach HEIM u.Ma. (1961) ist die Indikation zur Operation bei funktionsuntüchtigen Knoten gegeben, dabei sollten aber die Erkenntnisse über den Stoffwechsel der Schilddrüse berücksichtigt werden. Nach MILLER, HAMBURGER, MELLINGER (1966) sollen alle Angaben über die Schilddrüse bei der Indikation zur Operation in Erwägung gezogen werden. Genaue Angaben zur Therapie machen FREYSCHMIDT u.Ma. (1967). Sie geben kombinierte Behandlungsverfahren durch chirurgische Therapie, möglichst mit intraoperativer histologischer Klärung durch den Gefrierschnellschnitt und insbesondere bei Feststellung maligner Entartung, weiterhin postoperative Isotopendiagnostik als Ganzkörperszintigramm zum Nachweis von jodspeichernden Fernmetastasen und Strahlentherapie an. Dann sollte sich die notwendig werdende Substitution mit Schilddrüsenhormon anschließen. Bei der Operation wird beim Carcinom die Entfernung der gesamten Drüse gefordert.

Schwierigkeiten bestehen vielfach darin, den Patienten bei subjektivem Wohlbefinden von der Notwendigkeit der Operation zu überzeugen und dabei auf die Möglichkeit des Verlustes des gesamten Organes vorzubereiten, die die dauernde Substitutionstherapie erforderlich macht.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit versuchte, aus dem Patientengut des Städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhauses in Berlin-Schöneberg einen Beitrag zur Bedeutung und Problematik des kalten Knotens im Schilddrüsenzintigramm zu leisten.

Besondere Aufmerksamkeit wurde der Frage der malignen Entartung gewidmet, da sie für die Therapie als entscheidend angesehen werden muß. Es wurde weiterhin ein Überblick über die Probleme bei der Nachverfolgung und Auswertung der Diagnosen gegeben. Da die Arbeit sich mit den Schilddrüsenzintigrammen befaßt, war es notwendig, einen Überblick über die

Methodik der J-131- und der neueren Hg-203-Szintigraphie zu geben. Eingehend wurde die Probleme der Quecksilberszintigraphie im Rahmen der Früherkennung des Schilddrüsencarcinomes dargestellt.

Wegen der hohen Strahlenbelastung wurde die generelle Untersuchung mit diesem Isotop eingestellt in der Hoffnung, mit dem Hg-197, das eine wesentlich geringere Strahlenbelastung ergibt, nach Überwindung der Hindernisse, die sich durch den schnellen Aktivitätsabfall ergeben, gute Ergebnisse zu erreichen.

Ausführlich wurden Literaturangaben zu wichtigen Fragen der malignen Tumoren angeführt und später mit eigenen Ergebnissen verglichen.

Als Ergebnis der Auswertung von 126 Diagnosen wurde der Platz, den die malignen kalten Knoten im Vergleich zu den anderen diagnostisch erfaßten kalten Knoten einnehmen, erläutert. Nach diesen Untersuchungen lag in 15,3 % der nachgeprüften Fälle ein Schilddrüsenmalignom vor. Als Folgerung wurden die für Therapie und Praxis wesentlichen Gesichtspunkte herausgestellt.

Ein Erfolg in der Früherkennung und damit in der folgenden Therapie wird sich nur ergeben, wenn alle Möglichkeiten der Diagnostik voll ausgeschöpft werden, was einerseits nur in einer größeren Klinik mit der dazugehörigen diagnostischen Ausrüstung und mit erfahrener Personal und andererseits bei enger Zusammenarbeit zwischen Hausärzten, Radiologen, Chirurgen und Pathologen möglich ist. Weiterhin sollten alle Möglichkeiten genutzt werden, um sich anbietende neue Wege zur Verbesserung und Vereinfachung der Diagnostik einschlagen zu können.

LITERATURVERZEICHNIS

ATTIE, J.N.

"The use of radioactive iodine in the evaluation of thyroid nodule",
Surgery 47 (1960) Nr. 4, S. 611 ff.

BALL, F. und L. DIETHELM

"Zur Bewertung von Speicherausfällen im Schilddrüsenszintigramm" in Radionuklide in der klinischen und experimentellen Onkologie, 2. Jahrestagung der Gesellschaft für Nuklearmedizin, Heidelberg, vom 22. - 24. Oktober 1964, Schattauer-Verlag, Stuttgart, S. 397 ff.

BANSI, H.W.

"Schilddrüsendiagnostik mit Radiojod" in Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie, 2. Band, Springer-Verlag (1961) S. 576 ff.

BEAHR, O.H., J. de. PEMBERTON und B.M. BLACK

"Nodular goiter and malignant lesions of the thyroid gland",
J. clin. Endocr. 11 (1951), S. 1157 ff.

BEIER, W. und E. DÖRNER

"Die Messung der Aktivität radioaktiver Substanz im menschlichen Organismus" in Isotopenfibel für den Arzt,
VEB Thieme Verlag, Leipzig (1958), S. 101 ff.

BLACK, B.M., L.B. WOOLNER und C.M. BLACKBURN

"The uptake of radioactive iodine by carcinoma of the thyroid gland. A study of 128 cases",
J. clin. Endocr. 13 (1953), S. 1378 ff.

BÖRNER, W., M. LAUTSCH, E. MOLL und W. ROMEN

"Die diagnostische Bedeutung des kalten Knotens im Schilddrüsenszintigramm",
Die medizinische Welt 17 (1965), S. 892 ff.

CATTELL, R.B. und B.P. COLCOCK

"The presentday problem of cancer in the thyroid",
J. clin. Endocr. 13 (1953), S. 1408 ff.

COLE, W.H., D.P. SLAUGHTER und L.J. ROSSITER

"Potential dangers of nontoxic nodular goiter",
JAMA 127 (1945), S. 883 ff.

COLE, W.H., J.D. MAJAKIRIS und D.P. SLAUGHTER

"Incidence of carcinoma of the thyroid in nodular goiter",
J. clin. Endocr. 10 (1949), S. 1007 ff.

CRILE, G. jr., J.B. HAZARD und R.S. DINSMORE

"Carcinoma of the thyroid gland with special reference to a clinicopathologic classification",
J. clin. Endocr. 8 (1948), S. 762 ff.

CRILE, G. jr. und W.S. DEMPSEY

"Indications for removal of nontoxic nodular goiter",
JAMA 139 (1949), S. 1247 ff.

CRILE, G. jr.

"Factors influencing the prevention and cure of cancer of the thyroid",
Surgery, Gynecology and Obstetrics 91 (1950), S. 210

CRILE, G. ...

"Cancer of the thyroid",
J. clin. Endocr. 10 (1950), S. 1152 ff.

CROLL, M.N., L.W. BRADY, J. BRODSKY, L. STANTON

"A new agent for splenic scanning BMHP",
Radiology 84 (1965), S. 492 ff.

DESAIVE, P.

"Der Krebs der Schilddrüse",
Dt. med. Journal 8. Jg. (1957), S. 310 ff.

DOBYNS, B.M., B. SKANSE, F. MALOOF

"A method for the preoperative estimation of function in
thyroid tumors: its significance in diagnosis and treatment"
J. clin. Endocr. 9 (1949), S. 1171 ff.

DOERING, P.

"Die Darstellung der gesunden und kranken Schilddrüse mit
der Szintigraphie nach Gabe von Radiojod",
DMW 83. Jg. (1958), S. 840 ff.

DOERING, P.

"Zur Differentialdiagnose kalter Adenome der Schilddrüse mit der
Szintigraphie nach Gabe von 197-Hg-Chlorid",
Radionuklide in der klinischen und experimentellen Onkologie
2. Jahrestagung der Gesellschaft für Nuklearmedizin Heidelberg,
Schattauer Verlag Stuttgart, (1964), S. 405 ff.

EMRICH, D.

"Ergebnisse der Radiojodtherapie der Struma maligna",
Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für innere
Medizin 70 (1964), S. 879 ff.

ERNST, H., G. STEPHAN,

"Der 'kalte Bezirk' im Schilddrüsenzintigramm",
Strahlentherapie 119 (1962), S. 584 ff.

FARSCHIDPUR, D.

"Zur Differentialdiagnose des kalten Knotens im
Schilddrüsenzintigramm",
Bericht über die 44. Tagung der deutschen Röntgengesellschaft
Thieme Stuttgart (1964)

FITZGERALD, P.J., F.W. FOOTE jr., R.F. HILL

"Concentration of J-131 in thyroid cancer shown by radioautography"
Cancer 3 (1950), S. 86 ff.

FRANKE, H., W. BÖRNER

"Über die Bedeutung der Szintigraphie für die Diagnostik von
Schilddrüsenkrankheiten, insbesondere von Schilddrüsen- und
schilddrüsennahen Tumoren",
Medizinische Klinik 56 (1961), S. 685 ff.

FRANKE, H., W. BÖRNER

"Neuere Gesichtspunkte zur Diagnostik und Therapie der
Struma maligna",
Langenbecks Archiv der klinischen Chirurgie 309 (1965), S. 309 ff.

FREYSCHMIDT, P., H. FRANKE, R. HÄRING

"Das Schilddrüsenadenocarcinom",
Deutsches Medizinisches Journal 18. Jg. (1967), S. 542 ff.

GIBBS, J.C., E.J. HALLIGAN, R.V. GRIECO, J.E. McKEOWN,

"Scintiscanning of the thyroid nodule",
Arch. Surg. 90 (1955)

GOLDMAN, L.,

"Experiences with thyroidectomy in a thyroid clinic",
J. clin. Endocr. 8 (1948) S. 786 ff.

GREENE, R.,

"Discrete nodules of the thyroid gland, with special
reference to Carcinoma",
Ann. Royal Coll. Surg. Eng. 21 (1957), S. 73 ff.

GROESBECK, H.P.

"Evaluation of routine scintiscanning of nontoxic thyroid nodules
I. The preoperative diagnosis of thyroid carcinoma",
Cancer 12 (1959), S. 1 ff.

HEIM, W., W. SCHUMACHER, D. FROST

"Die Chirurgie der Schilddrüsenerkrankungen",
Radioaktive Isotope in der Chirurgie
W. de Gruyter und Co. Verlag, Berlin (1961), S. 92 ff.

HINTON, J.W., J.W. LORD jr.

"Is surgery indicated in all cases of nodular goiter?"
JAMA 129 (1945), S. 605 ff.

HORST, W., J. PETERSEN, H.J. TEPE, L. ZUKSCHWERDT

"Ergebnisse der szintigraphischen Diagnostik von
Schilddrüsenerkrankungen bei 176 operativ kontrollierten Fällen",
Strahlentherapie Sbd. 43 (1959), S. 325 ff.

HORST, W., J. PETERSEN, L. ZUKSCHWERDT

"Chirurgie und Radiologie in der Behandlung
von Schilddrüsenerkrankungen",
Medizinische Klinik 54 (1959), S. 549 ff.

HORST, W., J. PETERSEN, K. THIEMANN, L. ZUKSCHWERDT

"Methoden und Ergebnisse der Differentialdiagnostik von Schild-
drüsenerkrankungen durch die Szintigraphie und das
Radiojodreiphasenstudium",
DMW 85. Jg. (1960), S. 711 ff.

JOHNSON, P.C., W.H. BEIERWALTES

"Reliability of scintiscanning nodular goiters in
judging the presence or absence of carcinoma",
J. clin. Endocr. 15 (1955), S. 865

KLEIN, E.,

"Die malignen Schilddrüsentumoren",
Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für innere Medizin 66
(1960), S. 336 ff.

KÖNIG, M.P., E. FREY

"Die Szintigraphie der Schilddrüsentumoren",
Szintigraphie und Radiokardiographie, (Symp. der schweizerischen
Akademie der Medizinischen Wissenschaften 28.-30.9.1962)
Sonderausgabe 18 und 19 (1963), Verlag Schwabe und Co. Basel,
S. 90 ff.

KUHN, H.M.,

"Diagnostik der Schilddrüsenerkrankheiten mit Radiojod",
Der Radiologe 5. Jg. (1965), S. 45 ff.

McAFEE, J.G., H.N. WAGNER

"Visualization of renal parenchyma by scintiscanning
with Hg-203 neohydrin",
Radiology 75 (1960), S. 820 ff.

MEADOWS, P.M.

"Scintillation scanning in the management of the clinically single thyroid nodule",
JAMA 177 (1961), S. 229 ff.

MEISSNER, W.A., R.G. McMANUS

"A comparison of the histologic pattern of benign and malignant thyroid tumors",
J. clin. Endocr. 12 (1952), S. 1474 ff.

MILLER, J.M.

"Carcinoma and thyroid nodules
(The problem in an endemic goiter area)",
New Engl. Journal of Medicine 252 (1955), S. 247 ff.

MILLER, J.M., J.I. HAMBURGER, R.C. MELLINGER

"The thyroid scintigram : II. The cold nodule",
Radiology 85 (1966), S. 702 ff.

OBERDISSE, K.

"Die Szintigraphie der Schilddrüse",
Szintigraphie und Radiokardiographie, Symp. 1962 Sonderausgabe
18 und 19, (1963), Verlag Schwabe und Co. Basel, S. 53 ff.

PA^BST, H.W., Ch. STROHM, J. NUMBERGER

"Klinik und Therapie der malignen Struma",
Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für innere Medizin 66
Kongreß (1960), S. 349 ff.

PERLMUTTER, M., S.L. SLATER, J. ATTIE

"Method for preoperative differentiation between benign and the possibly malignant solitary nontoxic thyroid nodule",
J. clin. Endocr. 14 (1954), S. 672 ff.

PERLMUTTER, M.S., L. SLATER

"Which nodular goiters should be removed?"
New Engl. Journal of Medicine 255 (1956), S. 65 ff.

RAWSON, R.W., B.N. SKANSE, L.D. MARINELLI, R.G. FLUHARTY

"Radioactive iodine - its use in studying certain functions of normal and neoplastic thyroid tissues",
Cancer 2 (1949), S. 279 ff.

ROSSBERG, G., S.F. GREBE

"Differentialdiagnostik ausgereifter Schilddrüsentumoren mit Hilfe des Radiojodtestes vor und nach thyreotroper Hormonbelastung"
Zeitschrift für Laryngologie, Rhinologie, Otologie und ihre Grenzgebiete 44. Jg. (1965), S. 252 ff.

SCHLEUSENER, H., R. SCHULTZ, H. GRUNZE

"Die Zytodiagnostik kalter Schilddrüsenknoten",
Medizinische Klinik 60. Jg. (1965), S. 709 ff.

SEKYI, E.S.,

"Die Bedeutung des sogenannten kalten Knotens im Rahmen der Schilddrüsenerkrankungen",
Inaugural Dissertation, Freie Universität Berlin, 1964

SILLIPHANT, W.M., G.H. KLINCK, M.S. LEVITIN

"Thyroid carcinoma and death",
Cancer 17 (1964), S. 513 ff.

SODEE, D.B., R.R. RAMER, B. DI STEFANO

"Photoscanning localization of tumor utilizing
Chlormerodrin Mercury 197",
Radiology 84 (1965), S. 873 ff.

SOKAL, J.E.

"Incidence of malignancy in toxic and nontoxic nodular goiter",
JAMA 154 (1954), S.1321 ff.

TAYLOR, S.

"The evolution of nodular goiter",
J. clin. Endocr. 13 (1953), S.1232 ff.

THIEMANN, K.J.

"Möglichkeiten und Grenzen der radiologischen Diagnostik
von Schilddrüsentumoren",
Strahlentherapie 129 (1966), S. 321 ff.

TILL, A.S.

"Carcinoma of the thyroid",
Proc. of the Royal Soc. of Med. 58 (1965), S. 309 ff.

VETTER, H., N. VEALL,

"Schilddrüsenfunktion und Lokalisationsstudien",
Radioisotopen-Technik in der klinischen Forschung und Diagnostik",
Verlag Urban und Schwarzenberg, München + Berlin (1960), S. 352 ff.

WASCHER, H., O. EBER, O. SCHNECK

"Die Nierenzintigraphie mit 197-Hg Neohydrin",
Wiener Medizinische Wochenschrift 115. Jg. (1965), S. 329 ff.

WARD, R.

"When is malignant goiter malignant?"
J. clin. Endocr. 9 (1949), S. 1031 ff.

WIMKEL, K. zum, K.E. SCHEER

"Grundlagen der Nierenzintigraphie mit Hg-203-Salyrgan",
Nuclear Medizin 2, (1961), S. 71 ff.

WOLF, R., J. FISCHER

"Tumorszintigraphie mit radioaktiven Quecksilberverbindungen",
Radionuklide in der klinischen und experimentellen Onkologie,
2. Jahrestagung der Gesellschaft für Nuklearmedizin,
Schattauer Verlag, Stuttgart (1964), S. 223 ff.

ZUKSCHWERDT, L., V. BAY

"Die gezielte Operationstechnik im Nichtendemiegebiet",
Wiener Medizinische Wochenschrift 113. Jg. (1963), S.823 ff.

Für die Themenstellung dieser Arbeit, für die freundliche Beratung und wohlwollende Leitung möchte ich Herrn Professor Dr. med. Walter Frommhold meinen tiefen Dank aussprechen.

Herrn Dr. med. Gunther Hoppe danke ich für seine technische Unterstützung und seine wertvollen Hinweise.

I Ber'in 45, den 23.9.1968

Lebenslauf

Am 15.2.1941 bin ich als Sohn des Stadtinspektors Armin Peters und seiner Ehefrau Erika, geborene Krüger, in Großbeeren bei Berlin geboren.

Die Zentralschule Großbeeren besuchte ich von 1947 bis 1955 und im Anschluß daran das Johannes-Kepler-Gymnasium in Berlin-Neukölln bis 1961. Nach dem Abitur studierte ich Humanmedizin an der Freien Universität Berlin und legte im März 1962 das Vorphysikum und im August 1963 das Physikum ab. Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 8.3.1967.

Die Medizinalassistentenzeit begann ich auf der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Behring-Krankenhauses in Berlin-Zehlendorf. Daran schloß sich die geburtshilflich-gynäkologische Ausbildung im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus in Berlin-Wedding. Anschließend ging ich auf die Interne Abteilung des Städtischen Behring-Krankenhauses zurück.

Derzeit bin ich an der Orthopädischen Universitätsklinik der Freien Universität im Oskar-Helene-Hein beschäftigt.

Berlin 45, den 23.9.1968

